

Universitätsspital Zürich
Klinik für Gynäkologie
Direktor: Prof. Dr. med. D. Fink

Arbeit unter Leitung von Dr. med. J. Pók Lundquist und Dr. med. Ch. Schlatter Gentinetta

Prävalenz HPV bedingter anogenitaler Veränderungen bei lungentransplantierten Patientinnen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Temenuga Peneva Dacheva
von Bulgarien

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. D. Fink
Zürich 2010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	5
3. Fragestellung	7
4. Patientinnen und Methode	8
5. Resultate	12
5.1 Alter	12
5.2 Krankheitsgruppen	12
5.3. Zytologiebefunde	13
5.4. Kondylome	18
5.5. HPV-Typisierung	25
5.6. Zustand nach Hysterektomie aus benigner Indikation	25
6. Diskussion	27
7. Literaturverzeichnis	31
8. Abkürzungsverzeichnis	35
9. Verdankungen	36
10. Curriculum vitae	37

1. Zusammenfassung

Hintergrund. Transplantierte Frauen unterliegen lebenslang einer Therapie mit Immunsuppressiva. Immunsuppression ist ein wichtiger nicht viraler Kofaktor für HPV bedingte Erkrankungen. Die Prävalenz von anogenitalen Kondylomen und Dysplasien und die relevanten HPV Typen bei lungentransplantierten Frauen sind unbekannt. Eine mögliche Rolle der Lungenerkrankung als Kofaktor ist auch unklar. Es existiert sehr viel Literatur über die HPV Problematik bei immunkompetenten Personen, aber die Literatur über HPV assoziierte Erkrankungen bei lungentransplantierten Frauen ist mangelhaft. Unser Ziel war es die HPV assoziierten Erkrankungen bei lungentransplantierten Frauen in einem eigenen Kollektiv zu untersuchen.

Methoden. Wir präsentieren eine retrospektive Datenanalyse HPV bedingter Veränderungen im Anogenitalbereich aus regelmässigen Vorsorgeuntersuchungen bei 44 lungentransplantierten Frauen (im Alter zwischen 16 und 70 Jahren), die vom 30.03.2005 bis zum 30.06.2008 in der gynäkologischen Sprechstunde für Lungentransplantierte an der Frauenpoliklinik des Universitätsspitals Zürich durchgeführt wurden. Seit dem Jahr 1992 werden alle Patientinnen, die im Universitätsspital Zürich lungentransplantiert werden, in Zusammenarbeit mit dem Lungentransplantationsteam an der Klinik für Pneumologie des Universitätsspitals Zürich prätransplantär im Rahmen der Transplantationsabklärungen zur gynäkologischen Untersuchung geschickt. Posttransplantär wird grundsätzlich empfohlen, dass regelmässige 6 bis 12 monatliche gynäkologische Kontrollen in der gynäkologischen Poliklinik des Universitätsspitals erfolgen (nur auf speziellen Wunsch der Frau bei ihrem eigenen Frauenarzt). Die Antikonzeptionsberatung erfolgt interdisziplinär in Zusammenarbeit mit dem Lungentransplantationsteam. Ebenso werden sämtliche interventionelle Massnahmen wie Biopsien, Laser, Operationen interdisziplinär geplant und im Universitätsspital Zürich durchgeführt.

Nach Art der Lungenerkrankung wurden die 44 Patientinnen in vier Gruppen eingeteilt: Patientinnen mit Cystischer Fibrose (CF): n=21, mit obstruktiven Lungenkrankheiten: n=10, mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH): n=4 und mit interstitiellen Lungenkrankheiten: n=9. Zudem wurden die Daten von den lungentransplantierten Frauen mit Status nach Hysterektomie aus benigner Indikation analysiert (n=7).

Resultate. Bei 18 der Patientinnen (41%) wurde eine auffällige Zervixzytologie gefunden, davon bei zwei Patientinnen ein Zervixkarzinom (5%). Bei sieben der Patientinnen (16 %) wurden Kondylome im Anogenitalbereich diagnostiziert. Je sechs Mal wurden HPV assoziierten Veränderungen im Vulva-, Vagina- oder Perianalbereich (14 %) gesehen (bei insgesamt sieben Patientinnen), davon eine Patientin mit Vulvakarzinom (2%). Bei zehn Frauen wurden insgesamt neun verschiedene HPV Typen isoliert (6, 16, 43, 45, 51, 53, 58, 68a, 82 Subtyp MM4). Der am häufigsten isolierte HPV Typ war HPV 16 (n=5). Der zweithäufigste Hochrisiko HPV Typ 18 in der Normalpopulation wurde bei keiner von unseren Patientinnen nachgewiesen. Hochrisiko HPV Typen wurden bei neun Frauen (90%) gefunden, bei fünf davon handelte sich um einen isolierten Virustyp. Niedrigrisiko HPV Typen wurden bei vier Frauen festgestellt, bei drei davon gleichzeitig mit einem Hochrisiko HPV Typ.

Die am häufigsten von HPV betroffenen Frauen waren die Patientinnen, die primär an einer Cystischen Fibrose litten. Zu der Gruppe mit Cystischer Fibrose gehörten 11 von den 18 Patientinnen mit auffälliger Zytologie (61 %), eine Patientin davon mit Zervixkarzinom, sechs von allen sieben Frauen mit anogenitalen Kondylomen (86%), fünf der sechs Fälle mit HPV bedingten Veränderungen im Vulva-, Vagina-, Perianalbereich (83%), einschliesslich der einzigen Patientin mit Vulvakarzinom.

Die Verteilung auffälliger Befunde in den fünf Altersgruppen (von 20 bis 70 Jahren) war symmetrisch. Keine Altersgruppe zeigte eine erhöhte Prävalenz. Die einzige Patientin, die unter 20 Jahre alt war, war Virgo intacta (Jungfrau) und hatte keine HPV bedingten Probleme.

Bei keiner der sieben Frauen mit Status nach Hysterektomie aufgrund eines benignen Leidens (nicht HPV bedingte Indikation) und bei keiner von den drei Frauen, die auch am Ende der Studie keinen penetrativen Geschlechtsverkehr hatten, wurden HPV bedingte Erkrankungen diagnostiziert.

Interpretation. Die Prävalenz HPV assoziierter Zellveränderungen bei lungentransplantierten Frauen ist deutlich erhöht im Vergleich zur Normalpopulation. Die HPV Infektion verläuft oft multifokal. Deswegen gilt es, nicht nur die Zervix, sondern den gesamten Anogenitalbereich akribisch zu untersuchen. In unserer Studie kamen die HPV Infektionen monofokal nur im Zervixbereich vor, im Vagina-, Vulva- oder Perianalbereich jedoch eher bi- oder multifokal. Aufgrund der hier dokumentierten hohen Prävalenz von HPV Läsionen kann eine prophylaktische HPV Impfung vor der Lungentransplantation sicher empfohlen werden.

Da sich in unserem Kollektiv der HPV Typ 16 als besonders aggressiv herausgestellt hat, sollen insbesondere die damit verbundenen Läsionen engmaschig kontrolliert und therapiert werden. HPV 18 assoziierte atypische glanduläre Zellen, oder Adenokarzinoma in situ wurden bei keiner Patientin diagnostiziert. Andererseits zeigt sich eine Tendenz zu simultanen Infektionen mit mehreren HPV Typen.

Eine besonders gefährdete Gruppe scheinen Frauen zu sein, die an einer Cystischen Fibrose leiden. Diese Erkrankung kann ein Kofaktor sein. Einerseits könnten genetische Faktoren einen Einfluss ausüben, andererseits könnte durch das in der Viskosität veränderte Zervikal- und Vaginalsekret die HPV Elimination im Genitaltrakt verlangsamt sein, wodurch das HPV einen längeren Kontakt mit der Mukosa haben könnte. Studien, die das Vaginalsekret bei Patientinnen mit Cystischer Fibrose untersuchen, wären zur Überprüfung dieser Hypothese wünschenswert.

Lungentransplantierte Frauen aus allen Altersgruppen haben ein erhöhtes Risiko für HPV bedingte Erkrankungen und benötigen spezielle fachärztliche gynäkologische Beratung und Betreuung.

Frauen mit Status nach Hysterektomie aus benigner Indikation scheinen trotz Immunsuppression ein relativ geringes Risiko für HPV bedingte Probleme zu haben.

2. Einleitung

Infektionen mit den humanen Papillomaviren (HPV) zählen weltweit zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Nach dem sexuellen Debüt infizieren sich ungefähr 70 bis 80 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens mit HPV (1). Mehr als 100 Typen sind heutzutage bekannt, wobei rund 40 davon den menschlichen anogenitalen Trakt (Anus, Vulva, Vagina, Zervix bei der Frau und Anus und Penis bei dem Mann) befallen (2). Die HPV gehören zur Familie der Papillomaviridae und enthalten doppelsträngige ringförmige geschlossene Desoxyribonukleinsäure (3). Bezüglich des kanzerogenen Potenzials werden sie in „Low-Risk“ (Niedrigrisiko: am häufigsten sind Typ 6 und 11) - und „High-Risk“ (Hochrisiko: die häufigsten sind Typ 16 und 18) Typen unterteilt. Die risikoarmen Typen sind mit benignen Läsionen wie Anogenitalwarzen, leichtgradigen Epithelveränderungen von Zervix und Vulva (4, 5) und die risikoreichen Typen mit schwergradigen Epithelveränderungen und Karzinomen des Anogenitalbereiches assoziiert. Die Typen 6 und 11 verursachen 90% aller Anogenitalkondylome (6). Die Genitalwarzen, so genannte Kondylome, stellen unter anderem nebst der lokalen Irritation ein kosmetisches Problem dar. Ohne Behandlung können sie sich in Anzahl und Ausdehnung vergrößern. Weltweit wurden verschiedene HPV Typen in 99,7 % von Zervixkarzinomen isoliert. Die Hochrisikotypen 16 und 18 wurden in circa 70% der Fälle mit Zervixkarzinomen gefunden (5,7). HPV Typ 16 ist zusammen mit anderen Hochrisikotypen eingeteilt: 31, 33, 35, 52, 58 und 67 (8,9). HPV Typ 18 ist zusammen mit anderen Hochrisikotypen spezifiziert: 38, 45, 59 und 68 (8,9). Die beiden Spezies sind für mehr als 90% der Zervixkarzinome (10) und für 30 - 50% der anderen squamösen Anogenitalkarzinome (Vulva, Vagina, Anus, Penis) verantwortlich (10).

Die Prävalenz von HPV Infektionen ist ungefähr gleich in Zervikal- und Vaginalabstrichen (11). Das Zervixkarzinom ist aber weltweit bei den Frauen die zweithäufigste bösartige Krebserkrankung nach dem Brustkrebs (12) und die häufigste Malignität in den Entwicklungsländern (13). Das Vaginalkarzinom ist eine eher seltene Erkrankung (14).

HPV wird durch Haut –zu - Haut Kontakt übertragen, am häufigsten beim Geschlechtsverkehr. Auch beim nicht-penetrativen Sexualkontakt ist in der Literatur jedoch eine Transmission dokumentiert. (23,24).

Meistens verlaufen HPV Infektionen asymptomatisch und in zwei Jahren lässt sich der Infekt nicht mehr nachweisen, bedingt durch die körpereigene Infektabwehr (15,16).

Die Prävalenz der HPV Infektion ist altersabhängig. Am grössten ist sie nach Beginn der sexuellen Aktivität. Zwischen 21 und 30 Jahren beträgt die Prävalenz rund 23,6%, zwischen 30-34 Jahren 14,5 % und nur noch 3,8% in dem Alter zwischen 55-60 Jahren (17,18).

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Krebsvorstufen und Krebs ist eine persistierende HPV Infektion mit Hochrisiko HPV Typen (19, 20, 21). Das Risiko ist erhöht bei Frauen, die mit mehr als einem HPV Typ infiziert sind. Es ist aber unklar, ob dieses Risiko das summierte Risiko aller einzelnen HPV Typen (22) übersteigt.

Die Immunsuppression gilt als nicht viraler Risikofaktor für die Entwicklung einer Präkanzerose oder des Zervixkarzinoms (25). Die Immunsuppression scheint eine Wirkung auf die Reaktivierung einer Latenzinfektion mit HPV auszuüben (8) oder zur Progression der aktuell aktiven Infektion mit Resistenzentwicklung (26) zu führen.

Nach einer Organtransplantation unterliegen die Patienten einer lebenslangen Medikation mit Immunsuppressiva. Die Literatur für HPV bedingte Erkrankungen bei lungentransplantierten Patienten ist mangelhaft. In einer Studie aus Australien wurde eine signifikant erhöhte Inzidenz von Dysplasien bei lungentransplantierten Frauen im Vergleich zur Normalpopulation gefunden (27).

3. Fragestellung

Das Ziel unserer Arbeit war es die Prävalenz HPV bedingten Veränderungen bei lungentransplantierten Frauen zu erfassen.

Ferner wollten wir einen allfälligen Nutzen einer HPV Impfung bei diesem speziellen Kollektiv abschätzen.

Und schliesslich wollten wir überprüfen, ob die Art der Lungenerkrankung einen Einfluss auf die Prävalenz und Art der HPV bedingter Veränderungen hat.

Seit Januar 2007 ist eine HPV Impfung auf dem Schweizer Markt zugelassen, die gegen 4 HPV Typen gerichtet ist: Typ 6,11,16 und 18. Zur Abschätzung des Nutzens einer solchen prophylaktischen Impfung vor Transplantationen haben wir zusätzlich die Art der HPV Typen bei unseren Patientinnen untersucht. Eine andere Variable, die speziell beobachtet wurde, war die Art der Lungenerkrankung. Wir stellen die Hypothese auf, dass die Haupterkrankung, die zur Transplantation geführt hat, auch die Rolle eines Kofaktors für die Entstehung HPV bedingter Veränderung haben könnte. In der Normalpopulation gelten Frauen nach einer Hysterektomie als sogenannte low-risk (Niedrigrisiko) Fälle (28,29). Patientinnen in unserer Stichprobe mit Status nach Hysterektomie aufgrund einer benignen Indikation wurden separat untersucht, um festzustellen, ob der relative Schutz einer Hysterektomie auch für Immunsupprimierte gilt.

4. Patientinnen und Methode

Wir haben retrospektiv die Daten von unseren 44 Patientinnen analysiert, die die gynäkologische Sprechstunde für Lungentransplantierte an der Frauenpoliklinik des Universitätsspitals Zürich besucht haben, um die Prävalenz HPV bedingter Erkrankungen bei den lungentransplantierten Patientinnen im eigenen Kollektiv zu überprüfen.

Seit dem März 2005 führt die Klinik für Gynäkologie des USZ eine spezialisierte Sprechstunde für lungentransplantierte Patientinnen. Die Sprechstunde wird seither durch die gleiche Ärztin geführt. Seit dem Jahr 1992 werden alle Patientinnen, die im Universitätsspital Zürich lungentransplantiert werden, in Zusammenarbeit mit dem Lungentransplantationsteam an der Klinik für Pneumologie des Universitätsspitals Zürich prätransplantär im Rahmen der Transplantationsabklärungen zur gynäkologischen Untersuchung geschickt. Posttransplantär wird grundsätzlich empfohlen regelmässig alle 6 bis 12 Monate gynäkologische Kontrollen in besagter Sprechstunde in der gynäkologischen Poliklinik des Universitätsspitals durchzuführen (nur auf speziellen Wunsch der Frau bei ihrem eigenen Frauenarzt). Die Antikonzeptionsberatung erfolgt interdisziplinär in Zusammenarbeit mit dem Lungentransplantationsteam. Ebenso werden sämtliche interventionelle Massnahmen wie Biopsien, Laser, Operationen interdisziplinär geplant und im Universitätsspital Zürich durchgeführt.

In unsere Untersuchung wurden ohne Altersbeschränkung alle 44 Frauen aufgenommen, die vom 30. März 2005 bis zum 30. Juni 2008 in der gynäkologischen Sprechstunde für Lungentransplantierte an der Frauenpoliklinik des Universitätsspitals betreut wurden. Zusätzlich erfolgte eine retrospektive Analyse der vorbestehenden Zervixzytologien, sofern diese bekannt waren.

Methode

Retrospektive Analyse aller in der Zielsetzung genannten Parameter, die bei den 44 Patientinnen erhoben worden sind.

Die Daten wurden im klinischen Informationssystem des Universitätsspitals Zürich (kisim) gesucht, in Excel Datentabellen vorgelegt und mit Excel und SPSS Programmen verarbeitet. Auf diese Weise erfolgte aus den Krankengeschichteneinträgen mit den klinischen Befunden, den zytologischen und histologischen Resultaten und den speziellen Laborwerten eine retrospektive Analyse der Prävalenz von HPV assoziierten anogenitalen Erkrankungen, sowie eine Aufschlüsselung nach Dysplasiegrad, Lokalisation (Zervix, Vagina, Vulva, Perianalbereich), HPV Typisierung und Art der Lungenerkrankung.

Aufgrund der Art der Lungenerkrankung wurden die 44 Patientinnen in vier Subgruppen eingeteilt: Patientinnen mit Cystischer Fibrose (CF): n=21, mit obstruktiven Lungenerkrankungen: n=10 (COPD: n=3; COPD mit Emphysem: n=4; Alpha-1-Antitrypsinmangel: n=1; Lymphangiomyomatose: n=2), mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH): n=4 (idiopathische PAH: n=3; pulmonale veno-occlusive Erkrankung: n=1) und mit interstitiellen Lungenerkrankungen: n=9 (Hartmetalllunge: n=1; Sklerodermie: n=2; Sarkoidose: n=1; idiopathische Lungenfibrose: n=2; interstitielle Pneumopathie: n=2; Histiozytosis X: n=1).

Als spezielle Subgruppe wurden die Frauen, deren Gebärmutter aus benigner Indikation entfernt wurde (benigne Hysterektomie) betrachtet. Das war der Fall bei sieben von den 44 Patientinnen (n=7).

Bei der gynäkologischen Untersuchung wurde zuerst inspektorisch auf Kondylome geachtet. Bei der Spekulumuntersuchung wurde zelluläres Material für die Krebsvorsorgeuntersuchung (Pap-Abstrich) ektozervikal –von der Oberfläche der Portio vaginalis mit einem Spatel unter kreisförmigen Wischbewegungen und endozervikal möglichst tief aus dem Zervikalkanal unter drehenden Bewegungen mit der Zervikalbürste entnommen. Während der Menstruationsblutung wurden keine Abstriche abgenommen. Bei hysterektomierten Patientinnen wurde der zytologische Abstrich aus dem cranialen Vaginalende mit dem Spatel

entnommen. Das Material wurde entweder in einem Flüssigmedium (ThinPrep®) aufbewahrt oder als ein konventioneller zytologischer Abstrich durchgeführt: auf einem Glasobjektträger wurde die Probe ausgestrichen und in Ethanol fixiert. Der Hauptvorteil der ThinPrep® Methode ist, dass Blut und Schleim als Beimischung zu den Epithelzellen eliminiert werden und eine HPV Typisierung falls nötig nachbestellt werden kann. Der Hauptnachteil ist der höhere Preis, weswegen die Untersuchung nur auf Indikation erfolgte. Bei jeder Patientin wurde nach Entnahme der Zervixzytologie eine erweiterte Kolposkopie und Vulvoskopie vorgenommen. Bei der Kolposkopie wird der Gebärmutterhals und bei der Vulvoskopie das äussere Genitale optisch mit einer binokularen Vergrösserung untersucht. Bei der erweiterten Kolposkopie wird zusätzlich der Gebärmutterhals mit einer 2%igen Essigsäurelösung betupft, wodurch nach einer kurzen Einwirkungszeit allfällige Veränderungen besser hervortreten. Bei den Patientinnen, die noch nie Geschlechtsverkehr gehabt hatten, wurde in der Regel auf eine Spiegeleinstellung, Kolposkopie und Entnahme der Zytologie verzichtet. Bei auffälligen Befunden wurden gezielte Gewebeproben entnommen: je nach Indikation anogenitale Stanzbiopsien, endozervikale Kürettagen, Konisate, Biopsieentnahmen aus der Vagina oder anderen Genitalabschnitten, Hysterektomie oder Vulvektomie. Eine Typisierung für HPV Viren durch die PCR Methode wurde nicht routinemässig durchgeführt. Die Indikation hierzu erfolgte nach Ermessen der behandelnden Ärztin.

Die zytologische und histologische Diagnostik erfolgte am Departement Pathologie des Universitätsspitals Zürich und die typenspezifische HPV Diagnostik im Labor für Molekulare Diagnostik anhand von zwei unabhängigen Polymerase-Kettenreaktionen (PCR). Dysplasien sind zelluläre Atypien des Epithels mit Störung des geweblichen Aufbaus und werden als Präkanzerosen, bzw. präkanzeröse Läsionen bezeichnet. Für die zytologische Unterteilung der epithelialen Läsionen wurde das Bethesda Klassifikationssystem 2001 (siehe Tabelle 1) gebraucht. Der gleichzeitige Befund von ASC-H und LSIL wurde als LSIL-H bezeichnet. In der Studie wurde für jede Patientin mit einem oder mehreren abnormen Abstrichen der schwerste Grad der Läsionen dokumentiert. Die histologische Einteilung erfolgte nach dem

Richart System 1990 (CIN I bis III; VaIN I bis III; VIN I bis III; PeIN I bis III; AIN I bis III; PAIN I bis III) und aufgenommen wurde der schwerste Grad der anogenitalen Präkanzerose/ Kanzerose (Tabelle 2).

Tabelle 1 : Bethesda Klassifikation 2001 (zytologische Beurteilung):

Squamöse Zellen	Glanduläre Zellen
1. Atypische squamöse Zellen (ASC) 1.1. ungewisser Signifikanz: (ASC-US) 1.2. hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion nicht sicher auszuschliessen: (ASC-H) 2. Leichtgradige squamöse intraepitheliale Läsion: (LSIL) 3. Hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion: (HSIL) 4. Squamöses Karzinom	1. Atypische glanduläre Zellen (AGC) 2. Adenokarzinom in situ (AIS)

Tabelle 2: Richart System 1990 (histologische Beurteilung):

CIN (I,II,III)	Zervikale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)
VaIN (I,II,III)	Vaginale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)
VIN (I,II,III)	Vulväre intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)
PEIN (I,II,III)	Perineale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)
AIN (I,II,III)	Anale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)
PAIN (I,II,III)	Perianale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)

5. Resultate

5.1 Alter

In unsere retrospektive klinische Studie wurden 44 Patientinnen aufgenommen.

Das Alter der Patientinnen variierte zwischen 13 und 68 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation und zwischen 16 und 70 Jahren zum Zeitpunkt der letzten Abstrichabnahme, die in der Studie eingeschlossen wurde. Die erste Transplantation in der Gruppe wurde am 25.11.1993 und die letzte am 27.10.2007 durchgeführt. Der Mittelwert des Patientinnenalters zum den Zeitpunkt der Transplantation war 38,36 (Standatabweichung 14,63) und zum den Zeitpunkt der letzten Abstrichabnahme: 43,05 (Standartabweichung 14,91).

5.2 Krankheitsgruppen

Die Patientinnen wurden nach dem Typ der Lungenerkrankung in vier Subgruppen eingeteilt. Dementsprechend ergaben sich fünf Gruppen, die für ein besseres Verständnis weiter als Gruppe 0 (alle Patientinnen), Gruppe 1 (Cystische Fibrose), Gruppe 2 (obstruktive Lungenerkrankungen), Gruppe 3 (pulmonal arterielle Hypertonie) und Gruppe 4 (interstitielle Lungenerkrankungen) bezeichnet werden.

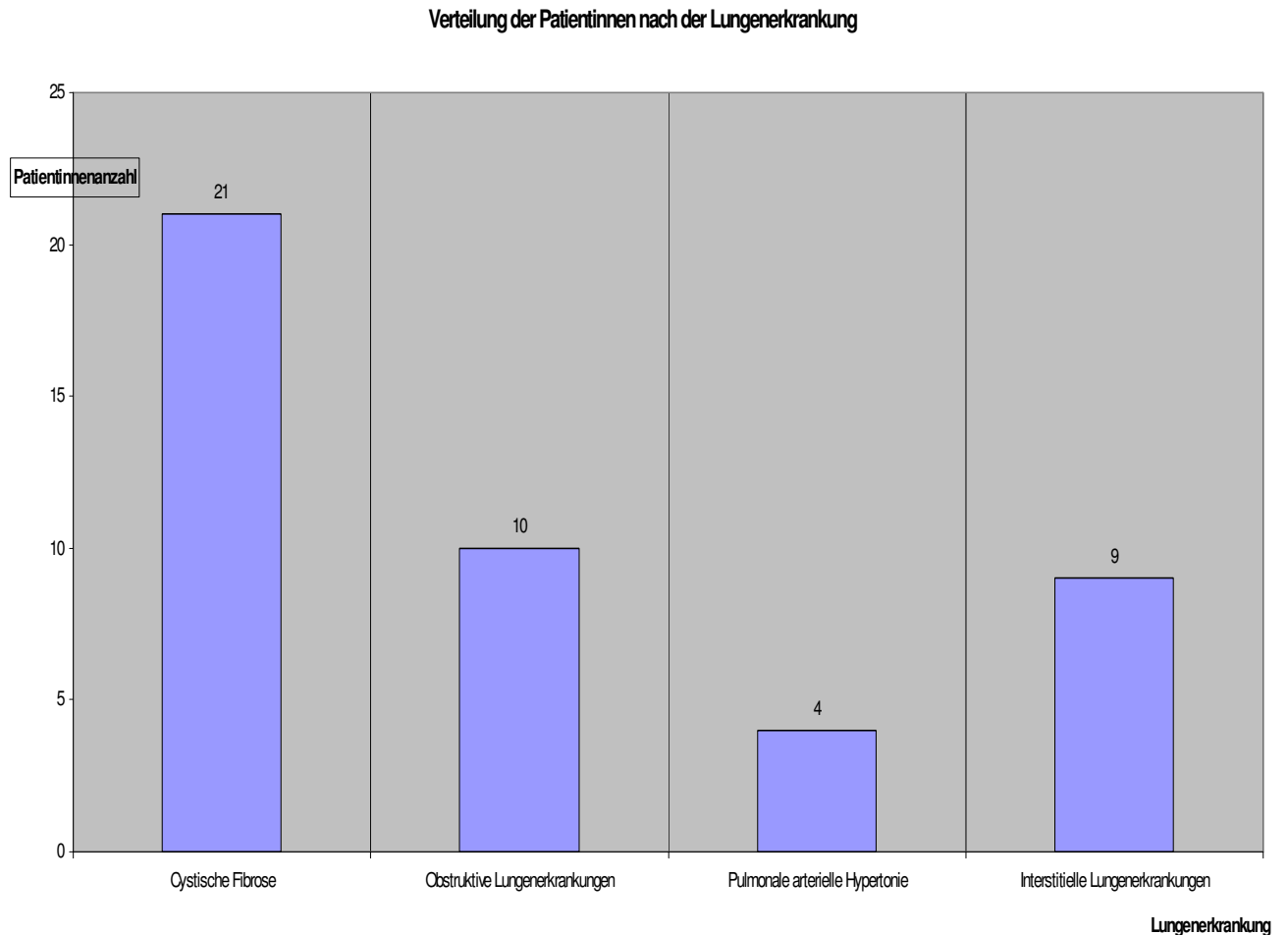


Abb. 1: Verteilung der Patientinnen nach dem Typ der Lungenerkrankung

Die größte Subgruppe mit $n=21$ (48%) stellte die Gruppe der Frauen mit Cystischer Fibrose dar. Die Frauen mit einer obstruktiven Lungenerkrankung waren die zweitgrößte Subgruppe $n=10$ (23%). Mit $n=4$ (9%) präsentierte sich die Subgruppe der Frauen mit pulmonaler arterieller Hypertonie und mit $n=9$ (20%) die Subgruppe mit interstitiellen Lungenerkrankungen.

5.3. Zytologiebefunde

Die auffälligen Zytologiebefunde betrafen ASC (ASC-US und ASC-H), LSIL, HSIL, LSIL-H und Karzinome. Atypische glanduläre Zellen (AGC) oder Adenocarcinoma in situ (AIS) wurden bei keiner der Frauen gefunden.

Bei 18 (41%) der Patientinnen wurden Dysplasien dokumentiert. Von den restlichen 26 Patientinnen (59%) ohne HPV assoziierte Veränderungen hatten drei Frauen, alle mit Cystischer Fibrose, im Zeitrahmen der Studie noch nie penetrativen Geschlechtsverkehr gehabt (Virgo intacta) und bei einer Patientin mit obstruktiver Lungenerkrankung ging der abgenommene Pap-Abstrich (vaginal bei Zustand nach benigner Hysterektomie) verloren. Die nächsten zwei Tabellen stellen die Prävalenz und die Art der Dysplasie allgemein und in Abhängigkeit der Lungenerkrankung dar.

Tabelle 3: Zytologie im ganzen Kollektiv: Gruppe 0 (n=44)

Legende:

Die Ergebnisse sind in der nächsten SPSS Standardhäufigkeitstabelle vorgelegt.

Nein/Virgo: unauffälliges Ergebnis bei Virgo

Virgo: kein Ergebnis vorhanden, da Virgo

Kein: kein Ergebnis vorhanden, da verloren

Alle Patientinnen	Häufigkeit	Prozent
ASC-US	3	6.82
ASC-H	1	2.27
St.n.Koni/ASC-US	1	2.27
LSIL	4	9.10
LSIL-H	1	2.27
HSIL	6	13.63
Ca	2	4.55
Kein	1	2.27
Nein/Virgo	1	2.27
Virgo	2	4.55
unauffällig	22	50.00
Gesamt	44	100.0

Tabelle 4: Prävalenz und Art der auffälligen Zervixzytologien in den einzelnen fünf Gruppen (siehe auch Abkürzungsverzeichnis)

	Alle n=44	CF n=21	OL n=10	HL n=4	IL n=9
Auffällige Zytologie	n=18(40.91%)	n=11(52.38%)	n=2	n=2	n=3
ASC	n=4(9.09%)	n=1 (4.76%)	n=2	n=1	n=0
SIL	n=12(27.27%)	n=9 (42.86%)	n=0	n=1	n=2
Ca	n=2 (4.55%)	n=1 (4.76%)	n=0	n=0	n=1

Die Prävalenz von auffälligen Zytologien in den einzelnen Gruppen

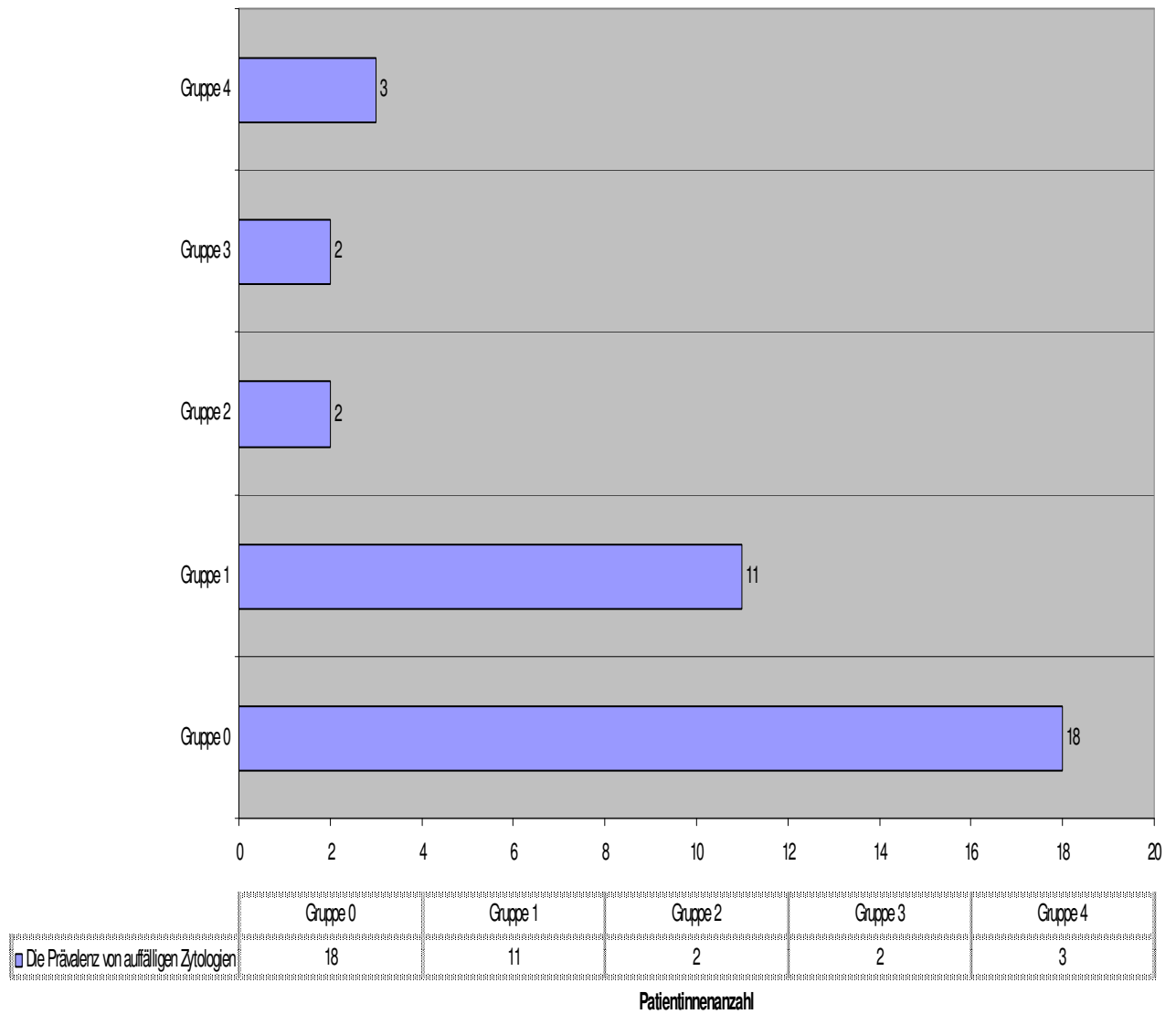


Abb. 2: Die Prävalenz von auffälligen Zytologien in den einzelnen Gruppen

Dysplasieverteilung nach Lungenkrankheit-Gruppen

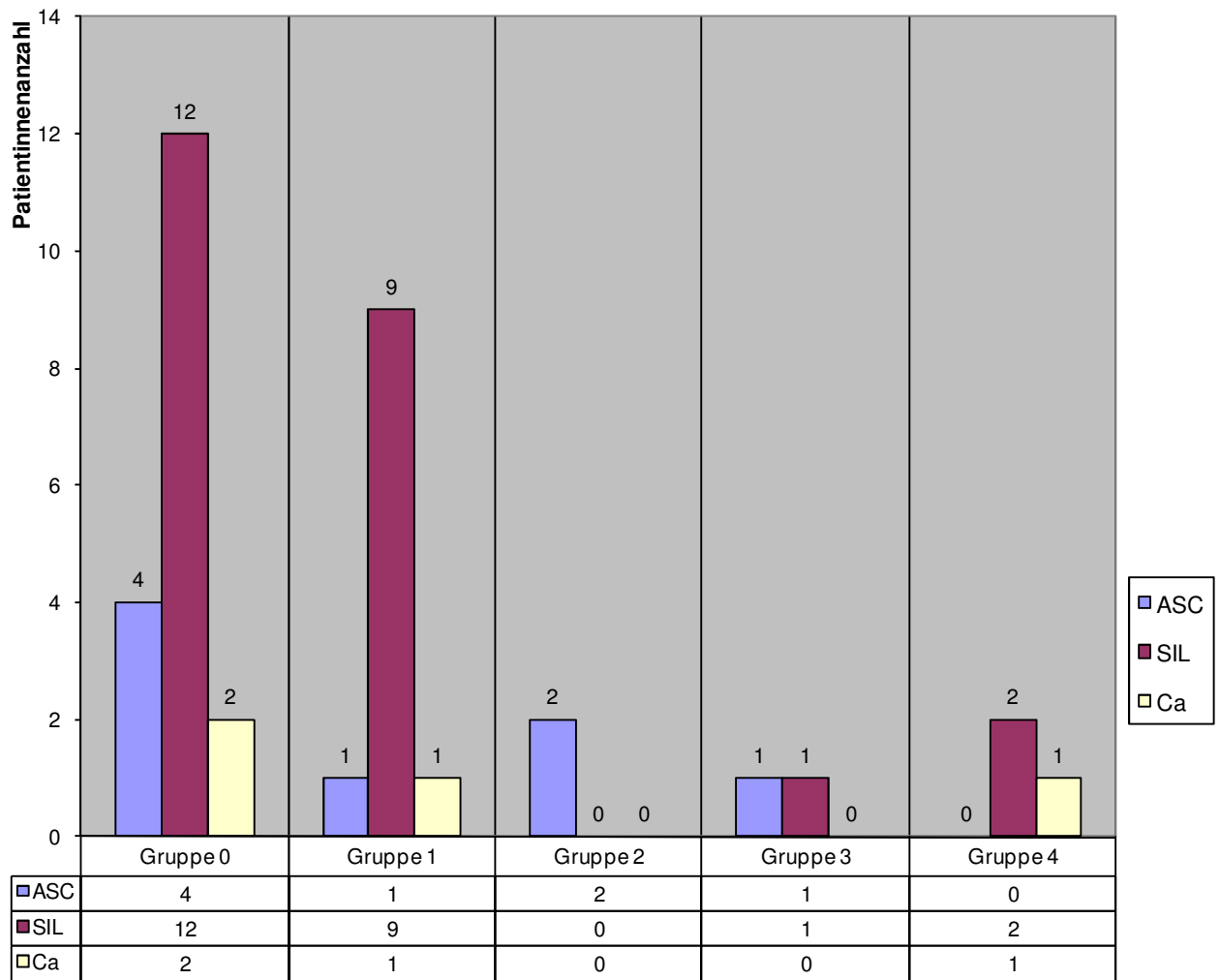


Abb.3 Dysplasieverteilung nach Lungenkrankheit-Gruppen

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Patientinnen nach Altersgruppen und nach Zytologie: auffällig oder unauffällig (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung nach Altersgruppen und auffälliger/unauffälliger Zytologie in der ganzen Gruppe

		Zytologie auffällig		Gesamt
		nein	Ja	
Altersgruppen beim letzten Pap-Abstrich (in Bereiche eingeteilt)	<20	1	0	1
	20 – 29	6	4	10
	30 - 39	2	5	7
	40 - 49	5	4	9
	50 - 59	7	4	11
	60+	5	1	6
Gesamt		26	18	44

Die 18 Patientinnen mit auffälligen Zytologien teilen sich wie folgt auf die Lungenkrankheits-Gruppen auf: 11 Patientinnen mit Cystischer Fibrose, je zwei Patientinnen mit obstruktiver Lungenkrankheit und pulmonal-arterieller Hypertonie und drei Patientinnen mit interstitieller Lungenkrankheit.

Tabelle 6. Indikation zur Lungentransplantation bei Patientinnen mit auffälligen Zytologien

Patientinnen mit auffälligen Zytologien	Häufigkeit	Prozent
Cystische Fibrose	11	61.1
Obstruktive Lungenerkrankung	2	11.1
Hypertensive Lungenerkrankung	2	11.1
Interstitielle Lungenerkrankung	3	16.7
Gesamt	18	100.0

Die 18 Patientinnen wurden gemäss ihrem Alter bei der letzten Kontrolle in Altersgruppen eingeteilt. Die Verteilung in den einzelnen Altersgruppen war ähnlich. Nur in der Gruppe der über 60 jährigen Frauen wurde eine Senkung der Prävalenz von HPV Auffälligkeiten bemerkt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Altersgruppen beim letzten Abstrich (in Bereiche eingeteilt)

	Häufigkeit	Prozent
20 - 29	4	22.2
30 - 39	5	27.8
40 - 49	4	22.2
50 - 59	4	22.2
60+	1	5.6
Gesamt	18	100.0

5.4. Kondylome

Die Prävalenz von anogenitalen Kondylomen in Abhängigkeit der Lungenkrankheit ist in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Die Prävalenz von Kondylomen im Anogenitalbereich

	Alle n=44	CF n=21	OL n=10	HL n=4	IL n=9
Kondylome	n=7(15.91%)	n=6(28.60%)	n=0(0.00%)	n=0(0.00%)	n=1(11.11%)

A. Anogenitale Kondylome in Gruppe 0 (alle Patientinnen)

Alle Patientinnen	Häufigkeit	Prozent
Ja	7	15.9
Nein	37	84.1
Gesamt	44	100.0

B. Verteilung der Patientinnen mit anogenitalen Kondylomen nach Lungenerkrankung

	Häufigkeit	Prozent
Cystische Fibrose	6	85.7
Interstitielle Lungenerkrankung	1	14.3
Gesamt	7	100.0

Prävalenz von Kondylomen im Anogenitalbereich nach Gruppen

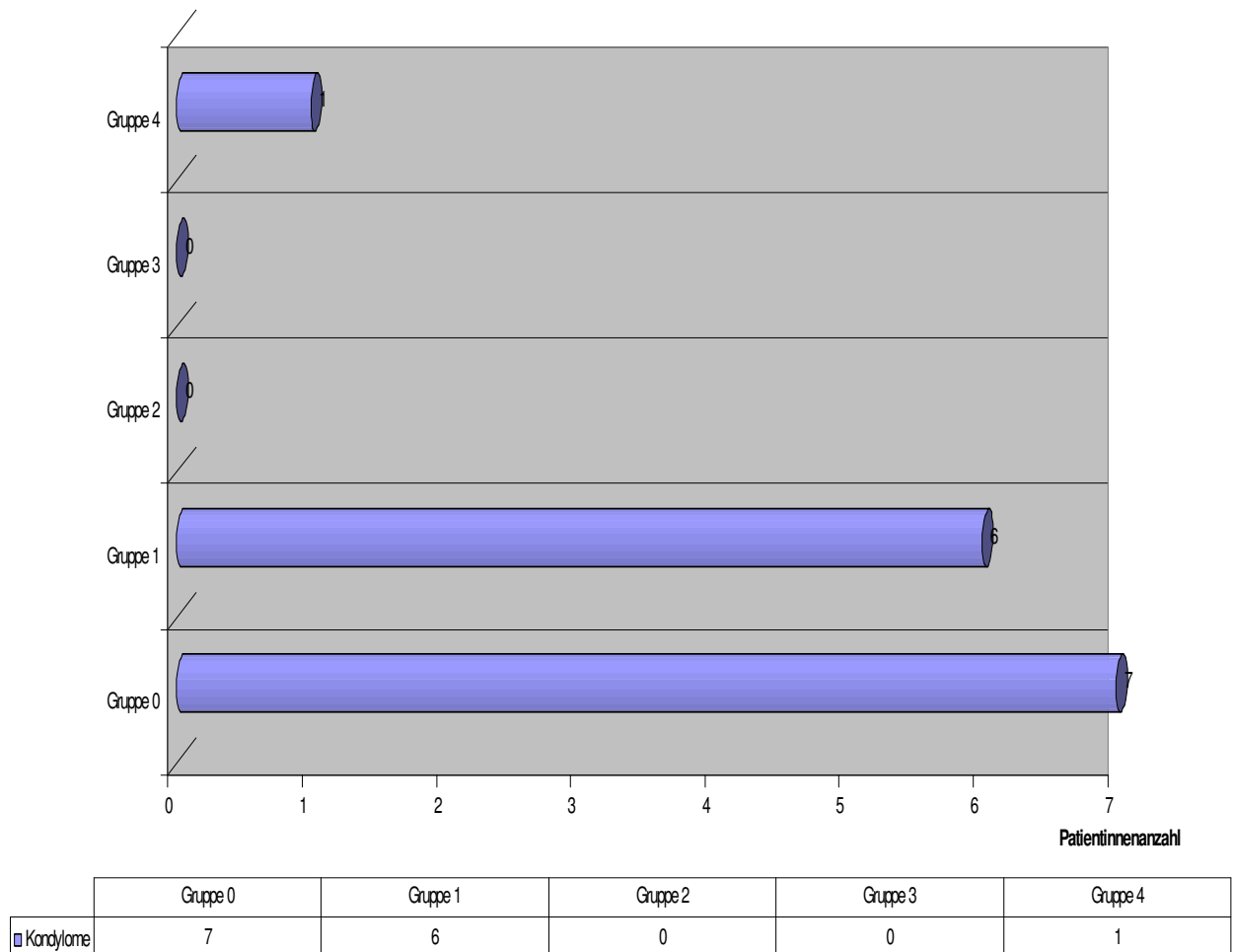


Abb. 4 Prävalenz von Kondylomen im Anogenitalbereich nach Lungenkrankheits-Gruppen

Die HPV bedingten anogenitalen Veränderungen (Kondylome oder Dysplasien) wurden gemäss histologischer Einteilung angegeben, da es sich fast ausschliesslich um Gewebeentnahmen handelte. Nur bei typischen Kondylomen wurde die Diagnose in der Regel nur inspektorisch gestellt. Die Prävalenz HPV bedingter vulvärer Veränderungen ist in der Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Prävalenz HPV bedingter Erkrankungen vulvär

A. Gruppe 0: Vulva

Alle Patientinnen	Häufigkeit	Prozent
Kondylome	2	4.5
VIN III	1	2.3
VIN III+Kondylome	2	4.5
Ca+Kondylome	1	2.3
unauffällig	38	86.4
Gesamt	44	100.0

B. Verteilung der Patientinnen mit HPV bedingten vulvären Veränderungen nach Lungenerkrankung

	Häufigkeit	Prozent
Cystische Fibrose	5	83.3
Interstitielle Lungenerkrankung	1	16.7
Gesamt	6	100.0

Die einzige Patientin, bei der ein Vulvakarzinom diagnostiziert wurde, hatte gleichzeitig HSIL der Zervix, VaIN III, AIN III und Kondylome. Sie litt an Cystischer Fibrose und ist im Alter von 39 Jahren verstorben. Die erfolgte HPV Typisierung zeigte einen Infekt mit HPV Typ 16.

Die Prävalenz HPV bedingter vaginaler Veränderungen ist in der Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Prävalenz HPV bedingter Erkrankungen vaginal

A. Gruppe 0: Vagina

Alle Patientinnen	Häufigkeit	Prozent
Kondylome	1	2.3
LSIL+HPV	1	2.3
VaIN II+Kondylome	1	2.3
VaIN III	2	4.5
VaIN III+Kondylome	1	2.3
Unauffällig	38	86.4
Gesamt	44	100.0

B. Verteilung der Patientinnen mit HPV bedingten vaginalen Veränderungen nach Lungenerkrankung

	Häufigkeit	Prozent
Cystische Fibrose	5	83.3
Interstitielle Lungenerkrankung	1	16.7
Gesamt	6	100.0

Die Tabelle 11 zeigt die Prävalenz HPV bedingter Läsionen im Perianalbereich

Tabelle 11: Prävalenz HPV bedingter Erkrankungen perianal

A. Gruppe 0: Perianalregion

Alle Patientinnen	Häufigkeit	Prozent
Kondylome	3	6.8
Marisken+Kondylome	1	2.3
PAIN III+Kondylome	1	2.3
PeIN III+AIN III+Kondylome	1	2.3
unauffällig	38	86.4
Gesamt	44	100.0

B. Verteilung der Patientinnen mit HPV bedingten Veränderungen im Perianalbereich nach Lungenerkrankung

	Häufigkeit	Prozent
Cystische Fibrose	5	83.3
Interstitielle Lungenerkrankung	1	16.7
Gesamt	6	100.0

In der Tabelle 12 ist die Prävalenz HPV bedingter Läsionen in den Lungenkrankheit-Gruppen geordnet nach Anogenitalorganen (Zervix, Vagina, Vulva und Perianalbereich).

Tabelle 12: Prävalenz HPV bedingter Läsionen verteilt nach Lokalisation und Lungenerkrankung

A. Patientinnen mit HPV bedingten Erkrankungen

		CF	OL	HL	IL
Zervix	n=18	n=11(61.1%)	n=2(11.1%)	n=2(11.1%)	n=3(16.7%)
Vagina	n=6	n=5(83.3%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(16.7%)
Vulva	n=6	n=5(83.3%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(16.7%)
Perianal	n=6	n=5(83.3%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(16.7%)
Kondylome	n=7	n=6(85.7%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(14.3%)

B. Alle Patientinnen

	Alle n=44	CF n=21	OL n=10	HL n=4	IL n=9
Zervix	n=18(40.91%)	n=11(52.38%)	n=2(20.00%)	n=2(50.00%)	n=3(33.33%)
Vagina	n=6(13.63%)	n=5(23.81%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(11.11%)
Vulva	n=6(13.63%)	n=5(23.81%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(11.11%)
Perianal	n=6(13.63%)	n=5(23.81%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(11.11%)
Kondylome	n=7(15.9%)	n=6(28.57%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(11.11%)

Die Abbildung 5 veranschaulicht diesen Zusammenhang.

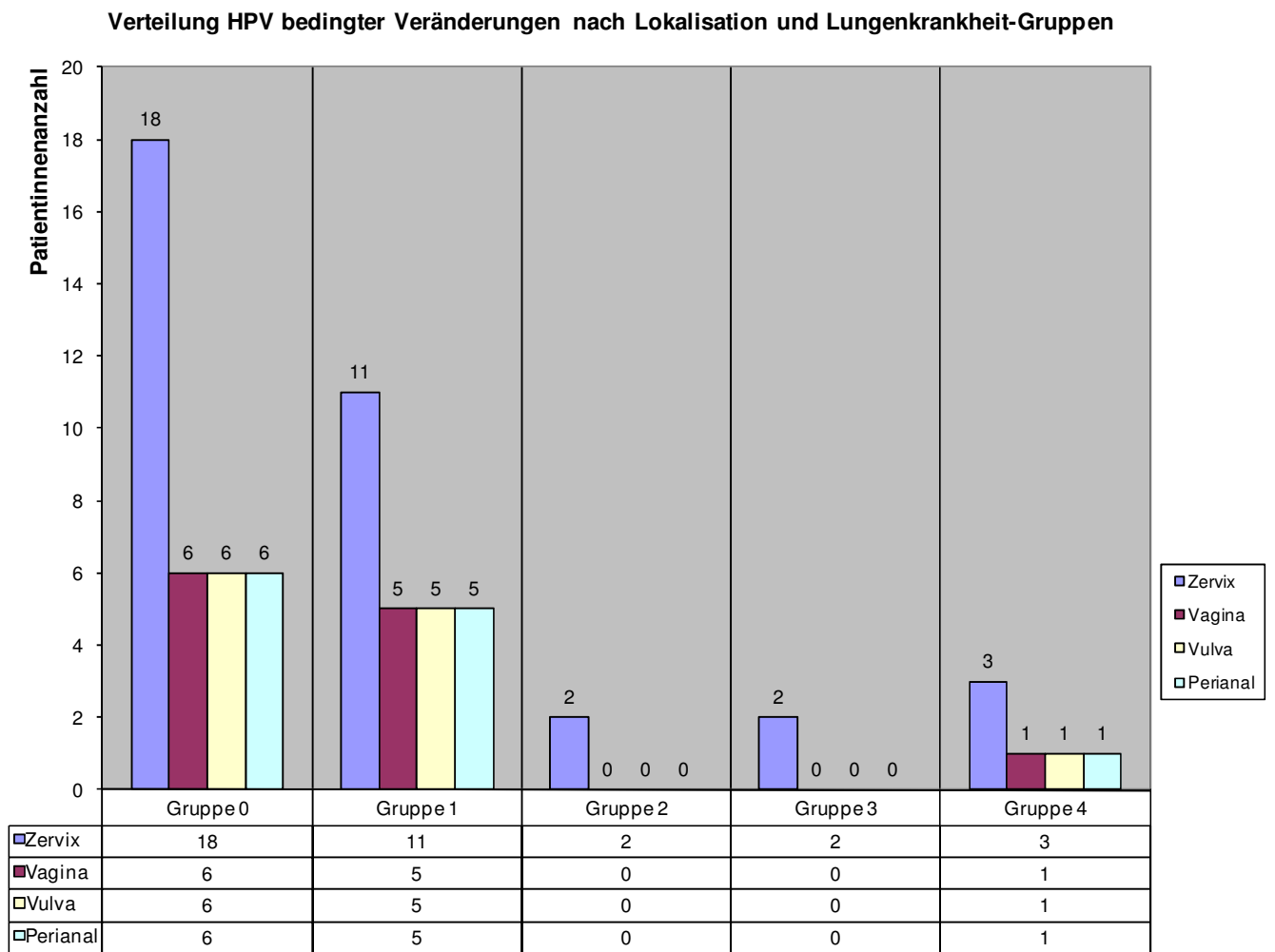


Abb. 5. Verteilung HPV bedingter Veränderungen nach Lokalisation und Lungenkrankheit-Gruppen

Wenn die HPV bedingte Veränderung nur in einem anogenitalen Organ gefunden wurde (Zervix, Vagina, Vulva oder Perianalbereich) wurde die Läsion als monofokal angegeben, an zwei Orten als bifokal und an mehr als zwei als multifokal. Dieser Zusammenhang ist in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Mono-, Bi- und Multifokalität HPV bedingter Läsionen in den verschiedenen Lungenkrankheit-Gruppen

	Alle n=18	CF n=11	OL n=2	HL n=2	IL n=3
Monofokal	n=11(61.11%)	n=6(54.55%)	n=2(100%)	n=2(100%)	n=1(33.33%)
Bifokal	n=1(5.55%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(33.33%)
Multifokal	n=6(33.33%)	n=5(45.45%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(33.33%)

Mono-, Bi- und Multifokalität der HPV-bedingten Erkrankungen

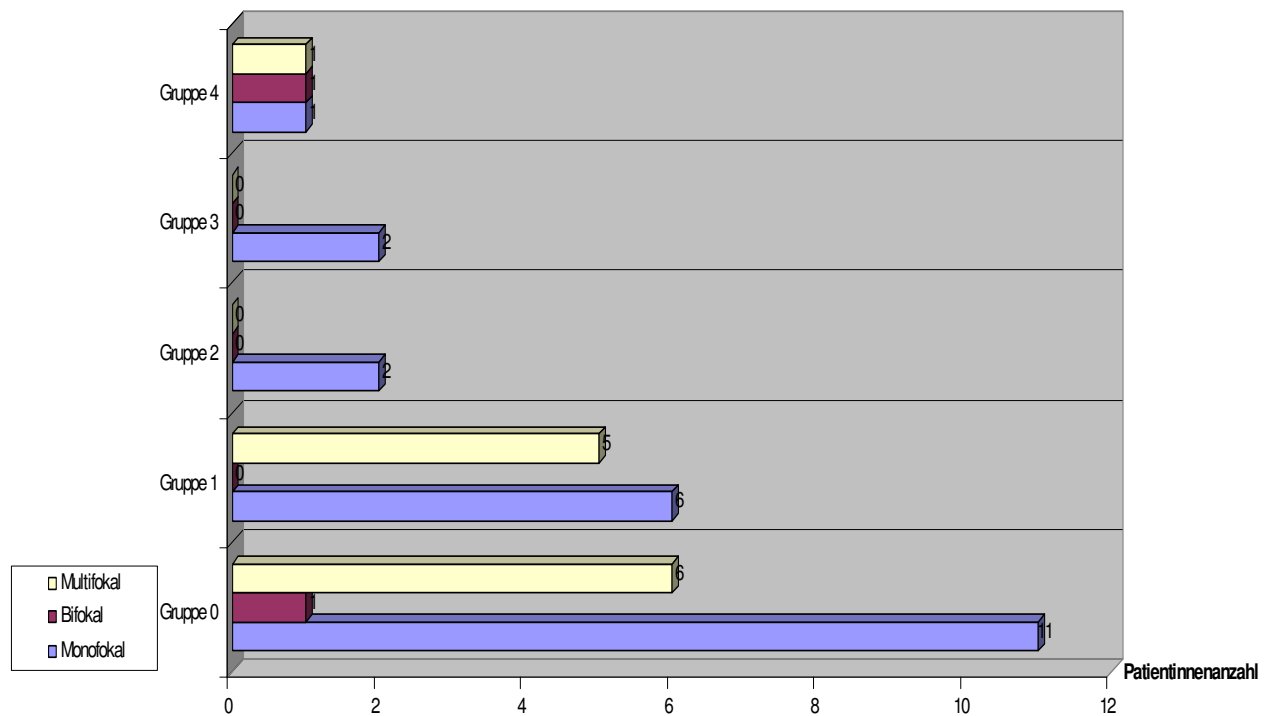


Abb. 6 Mono-, Bi- und Multifokalität der HPV bedingten anogenitalen Erkrankungen

Tabelle 14: Betroffenes Organ bei monofokalem Befall

	Alle n=18	CF n=11	OL n=2	HL n=2	IL n=3
Monofokal Zervix	n=11(61,11%)	n=6(54,55%)	n=2(100%)	n=2(100%)	n=1(33,33%)
Monofokal Vagina	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)
Monofokal Vulva	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)
Monofokal Perianal	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)

In unserem Kollektiv kam ein monofokaler Befall nur auf der Zervix, nicht aber in der Vagina, der Vulva oder der Perianalregion vor.

5.5. HPV-Typisierung

Bei zehn Frauen wurden insgesamt neun verschiedene HPV Typen isoliert (6, 16, 43, 45, 51, 53, 58, 68a, 82 Subtyp MM4). Der am häufigsten isolierte HPV Typ war HPV 16 (n=5). Der in der Normalpopulation zweithäufigste Hochrisiko HPV Typ 18 wurde bei keiner unserer Patientinnen isoliert. Hochrisiko HPV Typen wurden bei neun Frauen (90%) gefunden, bei fünf davon handelte es sich um einen Einzelinfekt. Niedrigrisiko HPV Typen wurden bei vier Frauen festgestellt, bei drei davon zusammen mit einem Hochrisiko HPV Typ. Der in der Normalbevölkerung ebenfalls häufige Niedrigrisiko HPV Typ 11 kam in unserem Kollektiv nicht vor. Bei fünf Frauen lag ein negatives Ergebnis vor und bei 29 Patientinnen wurde keine HPV Typisierung durchgeführt. Die Tabelle 15 zeigt die Prävalenz der HPV Typen in den Lungenkrankheit-Gruppen.

Tabelle 15: HPV Typisierung

HPV Typ	Häufigkeit	Prozent
16	4	9.1
43; 45	1	2.3
58	1	2.3
6	1	2.3
6;82 Subtyp MM4	1	2.3
68a;68a+53	1	2.3
LR;16;51;neg;	1	2.3
Negativ	5	11.4
Nicht untersucht	29	65.9
Gesamt	44	100.0

5.6. Zustand nach Hysterektomie aus benigner Indikation

Sieben Patientinnen hatten Status nach Hysterektomie aus benigner Indikation (nicht HPV bedingt). Die Indikation zur Lungentransplantation und die Verteilung nach Altersgruppen bei diesen sieben Frauen ist in Tabellen 16 und 17 angegeben. Bei keiner von diesen Patientinnen wurden HPV assoziierte Probleme dokumentiert.

Tabelle 16: Indikation zur Lungentransplantation bei Patientinnen mit benigner Hysterektomie

	Häufigkeit	Prozent
Obstruktive Lungenerkrankung	3	42.9
Interstitielle Lungenerkrankung	4	57.1
Gesamt	7	100.0

Tabelle 17: Verteilung nach Alter bei Patientinnen mit benigner Hysterektomie

	Häufigkeit	Prozent
40 – 49	1	14.3
50 – 59	2	28.6
60+	4	57.1
Gesamt	7	100.0

6. Diskussion

Wir haben ein Kollektiv von 44 Patientinnen mit Zustand nach Lungentransplantation , unter Immunsuppression, untersucht hinsichtlich der Prävalenz von HPV bedingten Veränderungen im Anogenitalbereich.

Die Prävalenz auffälliger Zervixzytologien betrug n=18 (41 %) in der ganzen Gruppe von 44 Patientinnen. Wenn man diejenigen Patientinnen nicht mitzählt, die noch keine sexuelle Aktivität aufgenommen hatten (n=3), so steigt die Prävalenz auf 44 %. Bei zwei der Patientinnen mit auffälligen Zytologien (5 %) wurde ein Zervixkarzinom diagnostiziert. 11 (61%) von diesen 18 Patientinnen mit auffälliger Zytologie leiden an Cystischer Fibrose. Die anderen sieben Patientinnen mit auffälligen Zytologien waren homogen auf die anderen Lungenkrankheit-Gruppen verteilt (je zwei Patientinnen mit obstruktiven und hypertensiven Erkrankungen und drei mit interstitiellen Erkrankungen). Eine Patientin mit Zervixkarzinom stammt aus der Gruppe mit Cystischer Fibrose und die andere aus der Gruppe der interstitiellen Erkrankungen. Die Prävalenz anogenitaler Kondylomen war n=7 (16%). 6 (86%) dieser Frauen hatten eine Cystische Fibrose, eine Frau eine interstitielle Erkrankung.

Die in der Literatur beschriebene Prävalenz anogenitaler Kondylomen bei der immunkompetenten sexuell aktiven Bevölkerung ist circa 1%, Zervixdysplasien kommen bei rund 4% vor, knapp 10% haben eine asymptomatische HPV Infektion und ca. 60% sind seropositiv für einen oder mehreren HPV Typen ohne jegliche Konsequenzen (30). Die Prävalenzen auffälliger Zytologien liegen zwischen 4 und 13% für ASC, 3-9% für LSIL und circa 3 % für HSIL (31). Das Zervixkarzinom ist bei den Frauen weltweit die zweithäufigste bösartige Krebserkrankung nach dem Mammakarzinom (12) und die häufigste Malignität in den Entwicklungsländern (13). In der Schweiz hat die Inzidenz des Zervixkarzinoms von 440 Fällen/Jahr (1980-83) auf 317 Fälle/Jahr (2000-2003) abgenommen (32).

Sowohl die gesamte Prävalenz (41 %) als auch die Prävalenz einzelner Zervixdysplasien zeigte sich in unserer Studie erhöht im Vergleich zur Literatur: ASC mit 11,36%, LSIL mit

9,1%, LSIL-H: 2,27%, HSIL mit 13,63%, Zervixkarzinom mit 4,55%. Auch die anogenitalen Kondylome hatten in unserer Studie eine erhöhte Prävalenz (16%). Unsere Ergebnisse zeigen somit auch eine höhere Prävalenz als die Zusammenstellung aus Australien, welche bei lungentransplantierten Patientinnen, eine Inzidenz von SIL bei 17 von 166 Patientinnen (10,2 %) fand (27). Auffällige Zytologien haben wir in allen Altersgruppen notiert. Nur in der Gruppe der Frauen über 60 Jahre hatte nur eine Patientin Auffälligkeiten, wobei in der ganzen Gruppe von insgesamt sechs Frauen vier eine Hysterektomie aus benigner Kondition hatten, was in der Regel als niedriges Risiko für HPV bedingte Probleme gilt (28,29).

Vulva, Vagina und Perianalregion waren bei sechs der Patientinnen (14 %) von HPV assoziierten Veränderungen betroffen, davon eine Patientin mit Vulvakarzinom (2%). In einer Studie wurde das relative Risiko für ein Analkarzinom bei nierentransplantierten Patienten als zehnfach erhöht im Vergleich zur Normalpopulation beurteilt (33). Infolge der zunehmend besseren Prognose und der entsprechend längeren Lebenserwartung bei transplantierten Patienten steigt das Risiko von Anal- und anderen HPV assoziierten Karzinomen (34). In einigen Studien wurde bei nierentransplantierten Patienten über hohe Inzidenzen von intraepithelialen Neoplasien und invasiven Karzinomen an der Vulva und im Perianalbereich berichtet. Die Neoplasien sind oft multifokal und multizentrisch (35) und sind therapieresistenter als ähnliche Läsionen bei immunkompetenten Personen (36). In der einzigen publizierten Studie bei lungentransplantierten Patientinnen wurde im Vergleich zu unseren Resultaten nur bei einer von insgesamt 166 Patientinnen eine ko-existierende CIN III mit VIN III diagnostiziert (27).

Unsere Resultate ergaben eine Häufung von multifokalen Veränderungen, vor allem in der Gruppe der Frauen mit Cystischer Fibrose. In unserer Studie kamen die HPV Infektionen monofokal nur im Zervixbereich vor, im Vagina-, Vulva- oder Perianalbereich jedoch eher bi- oder multifokal.

Bei 10 der 15 untersuchten Frauen wurden insgesamt 9 verschiedene HPV Typen isoliert (6, 16, 43, 45, 51, 53, 58, 68a, 82 Subtyp MM4). Der am häufigsten isolierte HPV Typ war HPV 16 (n=5). Der in der Normalpopulation zweithäufigste Hochrisiko Typ, HPV Typ 18, wurde bei keiner von den Patientinnen isoliert. Der HPV Typ 18 ist für das Adenokarzinom relevant (37), diese Krebsart wurde bei keiner von unseren Patientinnen diagnostiziert.

Hochrisiko HPV Typen wurden bei 9 der untersuchten 15 Frauen gefunden, bei fünf davon handelte sich um einen Einzelinfekt. Niedrigrisiko HPV Typen wurden bei vier Frauen festgestellt, bei drei davon zusammen mit einem Hochrisiko HPV Typ.

Bei keiner der sieben Frauen mit benigner Hysterktomie und bei keiner von den drei Frauen, die auch am Ende der Studie noch keinen penetrativen Geschlechtsverkehr gehabt hatten, wurden HPV bedingte Erkrankungen diagnostiziert. In der Normalpopulation gelten Frauen nach einer Hysterektomie als sogenannte low-risk (Niedrigrisiko) Fälle (28,29) und unseren Ergebnissen stimmen mit dieser Hypothese überein. Frauen mit Hysterektomie aus benigner Indikation scheinen trotz Immunsuppression ein relativ geringes Risiko für HPV bedingte Problemen zu haben.

Am häufigsten von HPV assoziierten Erkrankungen betroffen waren in unserer Studie die Patientinnen mit Cystischer Fibrose. Zu der Gruppe mit Cystischer Fibrose gehörten 11 von allen 18 Patientinnen mit auffälliger Zytologie (61%), einschliesslich eine von insgesamt zwei Patientinnen mit Zervixkarzinom, sechs von allen sieben Frauen mit anogenitalen Kondylomen (86 %), fünf von den sechs Fällen mit HPV bedingten Veränderungen im Vulva, Vagina- und Perianalbereich (84%) und die einzige Patientin mit Vulvakarzinom. Es stellt sich somit die Frage, ob die Art der Lungenerkrankung möglicherweise ein nichtviraler Kofaktor für die Ausbildung für HPV assoziierte Veränderungen ist. Einerseits könnten genetische Faktoren einen Einfluss ausüben, andererseits könnte durch das dickflüssige Zervix- und Vaginalsekret die HPV Elimination von der Scheide verlangsamt sein und dadurch das HPV einen längeren Kontakt mit der Mukosa haben. Studien, die das Zervix-

und Vaginalsekret bei Patientinnen mit Cystischer Fibrose untersuchen, wären wünschenswert zur Überprüfung dieser Hypothese.

Die Prävalenz HPV assoziierter Zellveränderungen bei lungentransplantierten Frauen ist deutlich erhöht im Vergleich zur Normalpopulation.

Die Empfehlung einer prophylaktischen HPV Impfung vor der Lungentransplantation erscheint sinnvoll.

Die lungentransplantierten Frauen aller Altersgruppen haben ein erhöhtes Risiko für HPV bedingte Erkrankungen und benötigen qualifizierte fachärztliche gynäkologische Beratung und Betreuung.

7. Literaturverzeichnis

1. J. G. Baseman, L.A. Koutsky, The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virology* 32 (2005), pp. 16-24.
2. M. Schiffman and P.E. Castle, Human papillomavirus: epidemiology and public health, *Arch Pathol Lab Med* 127 (8)(Aug 2003), pp. 930-934.
3. L.E. Markowitz, E.F. Dunne, M. Saraiya, H.W. Lawson, H. Chesson and E.R. Unger, Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 56 (RR-2)(2007), pp.1-24. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (21)
4. G.Y. Ho, R. Bierman, L. Beardsley, C. J. Chang and R.D. Burk, Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women, *N. Engl J Med* 338 (7) (1998), pp. 423-428. Full Text via Cross Ref | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (900)
5. L. Koutsky, Epidemiology of genital human papillomavirus infection, *Am J Med* 102 (5A) (1997), pp. 3-8. SummaryPlus | Full Text + Links | PDF (609 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (395)
6. G.P. Greer, C. M. Wheeler, M. B. Ladner, K. Beutner, M. Y. Coyne and H. Liang et al., Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts, *J Clin Microbiol* 33 (1995), pp. 2058-2063.
7. J. M. M. Walboomers, M.V. Jacobs, M. M. Manos, F.X. Bosch, J .A. Kummer and K.V. Shah et al., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, *J Pathol* 189 (1999), pp. 12-19. Full Text via Cross Ref | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (1733)
8. Em. de Villiers, C. Fauquet, Tr Broker, Hu Bernard, H. zur Hausen Classifications of papillomaviruses. *Virology* 324 (2004), pp. 17-27.
9. Mh Stoler. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 19 (2000), pp. 16-28

10. N. Munoz, X. Castellsague, A. Berrington de Gonzalez, L. Gissmann. HPV in the aetiology of human cancer. *Vaccine*. 24 (2006), pp. 1-10.
11. P.E. Castle, M. Schiffman, M.C. bratty et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 190 (2004), pp. 458-67.
12. World Health Organisation (WHO). Incidence, mortality and survival database. Report of the Consultation on Human Papillomavirus vaccines, World Health Organisation Geneva, April 2005. www.who.int/cancer
- 13 World Health Organisation (WHO), Cervical Cancer Screening in Developing Countries. Report of a WHO Consultation (2002) Accessed at: www.who.int/cancer/media/en/cancer_cervical_37321.pdf.
14. D. M. Parkin, F. Bray Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24 suppl 3 (2006), pp. 11-25.
15. C.B. Woodman, S. Collins, H. Winter, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 357 (2001), pp. 1831-1836.
16. A. B. Moscicki, S. Shiboski, J. broering et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 132 (1998), pp. 277-284.
17. J. Cuzick, A. Szarewski, H. Cubie, G. Hulmann, H. Kitchener, D. Luesley, E. McGoogan, U. Menon, G. Terry, R. Edwards, C. Brooks, M. Desai, C. Gie, L. Ho, I. Jacobs, C. Pickles, P. Sasieni. Management of women who test positive for high-risk types of human papilomavirus: the HART study. *Lancet*, 362 (2003), pp. 1871-1876.
18. C.B. Woodman, S. Collins, H. Winter, A. Bailey, J. Ellis, P. Prior, M. Yates, T.P. Rollason, L.S. Young. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*, 357 (2001), pp. 1831-1836.
19. P. Londesborough, L. Ho, G. Terry, J. Cuzick, C. Wheeler, A. Singer. Human papillomavirus genotypes as a predictor of persistence and development of high-grade lesions in women with minor cervical abnormalities. *Int J Cancer* 69 (1996), pp. 364-368.

20. A. J. Remmink, J. M.M. Walboomers, T.J. M. Helmerhorst, F. J. Voorhorst, L. Rozendaal, E. K. J. Risse et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: Natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 61 (1995), pp. 306-311.
21. G. Y. F. Ho, R. D. Burk, S. Klein, A.S. Kadish, C. J. Chang, P. Palan, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J. Natl Cancer Inst* 87 (1995), pp. 1365-1371.
22. R. Herrero, P.E. Castle, M. Schiffman et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 191 (2005), pp. 1796-1807.
23. R.L. Winer, S. K. Lee, J.P. Hughes et al.: Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 157 (2003), pp. 218-226
24. J. M. Marrazzo, L. A. Koutsky, N.B. Kiviat et al. : Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *Am J Public Health* 91 (2001), pp. 947-953.
25. American Cancer Society. Cervical cancer : prevention and risk factors, <http://www3.cancer.org/cancer-info>. Accessed March 16, (2000)
26. J.M. Palefsky. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol* 15 (2003), pp. 382-388
27. M. A Malouf, P. M. Hopkins, L. Singleton, P. N. Chhajed, M.L. Plit, A. R. Glanville. Sexual health issues after lung transplantation: Importance of cervical screening. *J heart lung transplant* 23(7) (2004), pp.894-897.
28. American College of obstetricians and gynecologists. Routine cancer screening. ACOG committee opinion no. 247. Washington, DC: American college of obstetricians and gynecologists; (2000)

29. R. L. Bekkers, W. J. Melchers, J. M. Bakkers, A.G. Hanselaar, W. G. Quint, H. Boonstra, L. F. Massuger. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 102 (2002), pp. 148-151.
30. L. Koutsky. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J med* 102 (1997), pp. 3-8.
31. JA. Kahn, PA Hillard : Human papillomavirus and cervical cytology in adolescents. *Adolesc Med* 15 (2004), pp. 301-321.
32. F. Levi, L. Raymond, G. Schüller et al. Krebs in der Schweiz: Fakten, Kommentare. *Schweiz Krebsliga* (1998), pp 1-64.
33. CK Fairley, AG Sheil, JJ McNeil, AM Ugoni, AP Disney, GG Giles et al. The risk of anogenital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin nephrol* 41 (1994), pp.101
34. S Euvrard, J Kanitakis, A Claudy, Skin cancers after organ transplantation. *N engl J Med* 348 (2003), pp. 1681
35. R Halpert, RG Fruchter, A Sedlis, K Butt, JC Boyce, FH Sillman. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet Gynecol* 68 (1986), pp. 251-258.
36. F Sillman, A. Stanek, A Sedlis et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 150 (1984), pp. 300-308.
37. A. de Gonzalez Berrington, S. sweetland, J. Green, Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta analysis. *Br J Cancer* 90 (2004), pp. 1787-1791

8. Abkürzungsverzeichnis

AIN (I, II, III) = Anale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)

ASC = atypische squamöse Zellen

ASC-H = Atypische squamöse Zellen, hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion nicht sicher auszuschliessen

ASC-US = Atypische squamöse Zellen ungewisser Signifikanz

bzw. = beziehungsweise

Ca = Karzinom

CF= Cystische Fibrose

CIN (I, II, III) = Zervikale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

HL = Hypertensive Lungenerkrankungen

HPV = Human Papillomavirus

IL = Interstitielle Lungenerkrankungen

LSIL = leichtgradige squamöse intraepitheliale Läsion

LSIL-H = leichtgradige squamöse intraepitheliale Läsion gleichzeitig mit atypischen squamösen Zellen, hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion nicht sicher auszuschliessen (LSIL gleichzeitig mit ASC-H)

HSIL = hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion

OL = Obstruktive Lungenerkrankungen

PAH = pulmonale arterielle Hypertonie

PAIN (I, II, III) = Perianale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)

PAP = Papanikolau (Zellabstrich)

PEIN (I, II, III) = Perineale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)

PCR = Polymerase-Kettenreaktionen

SIL= squamöse intraepitheliale Läsionen

SPSS = Softwareprogramm für Statistik und Analyse

St.n.Koni = Status nach Konisation

TPL = Transplantation

USZ = Universitätsspital Zürich

VaIN (I, II, III) = Vaginale intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)

VIN(I, II, III) = Vulväre intraepitheliale Neoplasie (leichte, mittelgradige, hochgradige)

9. Verdankungen

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank

- Herrn Prof. Dr. med. Daniel Fink für das Gelingen dieser Arbeit
- Frau Dr. med. Judith Pók Lundquist für die fachspezifischen und privaten Gesprächen, die mich stets bestärkt haben
- Frau Dr. med. Christina Schlatter Gentinetta für die bereichernden Diskussionen, ihre vielen Ideen und die sorgfältige Aktenführung
- Frau Astrid Hälg für die administrative Unterstützung
- den Kollegen von der Klinik für Pneumologie (Frau Prof. Dr. med. Annette Boehler und Herrn Dr. med. Sarosh Irani) und vom Institut für klinische Pathologie (Frau PD Dr. med Beata Bode-Lesniewska) für die angenehme Zusammenarbeit
- dem Informatiker, Herrn Frielingsdorf für seine Hilfe in der täglichen Arbeit mit dem Computer
- meinen Eltern (Tonka und Penjo Dachevi) für die finanzielle Unterstützung und die Geduld
- meinem Partner (Herrn Ivan Latunov) für das Interesse an meiner Arbeit und für die vielen kleinen und großen Hilfeleistungen
- Frau Dr. med Evelina Jecker für die moralische und freundliche Unterstützung
- Frau Dr. med. Elena Vasileva, dass sie mich fachlich unterstützt, inspiriert und weitergebracht hat
- Familie Hauck (Antoine und Jordanka) für die vielfältige Unterstützung
- Familie Falk (Katya, Henri und Sofia) für ihre Hilfe in einer Notsituation
- Herrn Markus Wittmer für die Hilfsbereitschaft
- allen Freunden und Arbeitskollegen, die mich tatkräftig unterstützt haben

10. Curriculum vitae

Dacheva, Temenuga Peneva

22.5.1978	geboren in Tervel / Bulgarien
1984-1991	Schule: ESPU „Yordan Yovkov“, Tervel / Bulgarien
1991–1996	Deutsches Gymnasium in Dobrich / Bulgarien Abschluss mit Reifezeugnis vom 21.05.1996
1996–2002	Studium an der Medizinischen Universität Varna / Bulgarien
01.10.2002	Abschluss mit Diplomstaatsexamen (med. prakt.) Medizinische Universität Varna / Bulgarien
Dez. 2002–März 2003	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Praktikum im Austauschprogramm Leonardo da Vinci Frauenklinik, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität Dresden, Deutschland (Priv.- Doz. Dr. med. Degen)
Mai 2003	Aufnahmeprüfung für Assistenzarztstelle für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik II SAGBAL „Sheynovo“ Sofia , Bulgarien
Sept. 2003 –Aug. 2007	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Frauenklinik II SAGBAL „Sheynovo“ Sofia, Bulgarien (Prof. Dr. med. B. Atanasov)
Nov. 2003 - Febr. 2004	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Frauenklinik, Krankenhaus Dresden Friedrichstadt- Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität Dresden, Deutschland (Priv. – Doz. Dr. med. Degen)
Nov. 2005 –Dez. 2005	Gastärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinik für Gynäkologie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz (Prof. Dr. med. D. Fink)
Jan. 2007-Febr. 2007	Gastärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinik für Gynäkologie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz (Prof. Dr. med. D. Fink)
Juni 2007	Anerkennung des Arztdiploms, Universität Zürich
seit August 2008	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Neue Frauenklinik, Kantonsspital Luzern, Schweiz (Prof. Dr. med. B. Schüssler)
Jan. 2010	Facharztdiplom für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Sofia, Bulgarien